

О.А. Осипова¹, Е.В. Гостева², О.Н. Белоусова¹, Н.И. Жернакова¹,
Н.И. Ключников^{1,3}, Н.И. Головина¹

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА И ИНФЛАМЭЙДЖИНГА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: osipova@bsu.edu.ru; ² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ³ Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8, 394090, Воронеж, ул. Ростовская, 90

В статье рассмотрены вопросы развития фиброза и иммунного воспаления у больных артериальной гипертензией (АГ) с острым ишемическим инсультом (ИИ) в пожилом возрасте. Цель исследования — изучение возраст-ассоциированных особенностей концентрации маркеров фиброза (металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, их соотношения ММП-9/ТИМП-1), иммунного воспаления (*TNF-α*, *IL-1β*, *INF-γ*) у больных АГ с ИИ. В исследование были включены 86 больных АГ II степени, из которых 42 человека — среднего возраста (53±5 лет) и 44 — пожилого (66±5 лет), контрольную группу составили 22 пациента пожилого возраста с АГ без ИИ в анамнезе. Критерии включения — пациенты с АГ, поступившие в стационар в остром периоде первого церебрального инсульта. Установлено, что у пожилых больных АГ с ИИ показатели инфламэйджинга и маркеры фиброза были достоверно выше, чем у лиц среднего возраста. Уровень *IL-1β* был выше на 31,7% ($p<0,01$), *TNF-α* — на 55,7% ($p<0,001$), *INF-γ* — на 36,6% ($p<0,01$), уровень ММП-9 — на 46,4% ($p<0,01$), ТИМП-1 — на 21,2% ($p<0,01$), ММП-9/ТИМП-1 — на 19,6% ($p<0,01$) в пожилом возрасте по сравнению с больными среднего возраста с АГ и острым ИИ. Таким образом, установлено, что больные АГ с ИИ имеют нарушения процессов инфламэйджинга, синтеза и деградации внеклеточного матрикса, особенно выраженные в пожилом возрасте.

Ключевые слова: пожилой возраст, ишемический инсульт, иммунное воспаление, фиброз внеклеточного матрикса

Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения [4]. Частота ишемического инсульта (ИИ) составляет 80–85% среди всех видов инсульта [1]. Недавний систематический обзор и метаанализ продемонстрировал наличие нейровоспаления у пациентов с ИИ, которое в основном характеризуется повышенным уровнем

провоспалительных цитокинов в паренхиме мозга [10]. Инфламэйджинг — иммунное воспаление, при котором выделяемые цитокины привлекают периферические циркулирующие лейкоциты в ишемизированные ткани [14]. Интерферон- γ (*INF-γ*) является цитокином, способным вызывать и модулировать значительную часть иммунных ответов [26]. Все больше данных свидетельствует о высокой экспрессии *INF-γ* в атеросклеротически пораженных тканях, что свидетельствует о его значимой функции в процессе атерогенеза [11]. Следовательно, *INF-γ* также может принимать участие в патогенезе ИИ как патологии, тесно связанной с атеросклеротическим поражением артерий.

В последние годы появилось большое количество работ, посвященных инфламэйджингу при старении [8, 24], при этом данные об особенностях у больных с ИИ единичные [15, 23]. Исследования также показали значительную связь между металлопротеиназой-9 (ММП-9) и ИИ. ММП-9 представляет собой цинкзависимую протеазу, которая активируется медиаторами воспаления и участвует в деградации внеклеточного матрикса. Также известно, что ММП-9 активируется в острой фазе ИИ и участвует в распаде гематоэнцефалического барьера [16]. Таким образом, ММП-9 и интерлейкины, в значительной степени участвуя в патогенезе ИИ, усиливают нарушения гематоэнцефалического барьера, при этом степень повышения ММП-9 в сыворотке крови может быть биомаркером в прогнозировании течения ИИ. В острой фазе ИИ провоспалительные медиаторы, в частности *TNF-α* и *IL-1β*, влияют на повышение экспрессии ММП-9 и усиливают ее активность. В свою очередь, активированная

ММП-9 разрушает внеклеточный матрикс, что вызывает прогрессирование воспаления. Тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) является мощным эндогенным ингибитором ММП-9, тем самым принимает участие в патологических процессах, включая деградацию внеклеточного матрикса, воспаление, фиброз, апоптоз, дифференцировку и ангиогенез [22]. Доказано, что экспрессия ТИМП-1, которая значительно повышается после острой церебральной ишемии, принимает участие в нейродегенерации [12] и высоко коррелирует с маркерами болезни Альцгеймера. Новые данные свидетельствуют о том, что как ТИМП-1, так и ММП-9, повышающиеся на фоне церебральной ишемии, играют важную роль в прогнозировании исходов ИИ, таких как смерть и инвалидизация больных [27]. В последние годы новый поиск в научных исследованиях направлен на изучение участия ММП в патогенетических механизмах, активирующихся иммунным воспалением. В частности, активно исследуется роль ММП-9 у пожилых больных с манифестацией ХСН и умеренным снижением ФВ ЛЖ [2, 3], в том числе на фоне фармакотерапии, однако исследования у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших ИИ, единичны. При этом исследования возраст-ассоциированной зависимости уровня маркеров воспаления и фиброза в сыворотке крови у больных в острой стадии ИИ на сегодняшний день отсутствуют.

Цель исследования — изучение возраст-ассоциированных особенностей концентрации маркеров фиброза (ММП-9, ТИМП-1, их соотношения ММП-9/ТИМП-1) и иммунного воспаления (*TNF- α* , *IL-1 β* , *INF- γ*) у больных АГ с ИИ.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе лаборатории «Проблемы старения» НИУ БелГУ, неврологического отделения БУЗ ВО БСМП № 8 и БУЗ ГКП № 18 (Воронеж). В исследование были включены 86 больных АГ II степени, 3-й стадии, риск 4 (очень высокий), контрольную группу составили 22 человека пожилого возраста с АГ без ИИ в анамнезе. Критерии включения: пациенты с АГ, поступившие в стационар в остром периоде первого церебрального инсульта. Критерии исключения: соматические заболевания в стадии декомпенсации, отказ от участия в исследовании.

В зависимости от возраста больные были разделены на две группы: 1-я — 42 человека среднего возраста (53 ± 5 лет); 2-я — 44 человека пожилого

возраста (66 ± 5 лет). Диагноз инсульта устанавливали на основании анамнеза (показатели АД, характер развития неврологических симптомов), клинических критериев (осмотр с оценкой выраженности общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов), лабораторно-инструментальных исследований (КТ/МРТ, общий и биохимический анализ крови, эхо-КГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий). Тяжесть состояния больных оценивали по шкале NIHSS: легкую степень имели 73 (84,9%) человека, среднюю — 13 (15,1%). При поступлении определение концентрации ММП-9, ТИМП-1 проводили методом ИФА с использованием высокочувствительных наборов «High sensitiviti tissue inhibitor of metalloproteinases-1» (Н) и «Human MMP-9» («ELISA Kit», США). Определение уровня *IL-1 β* , *TNF- α* , *INF- γ* проводили с помощью набора реактивов для ИФА ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2016. Количественные показатели представлены в виде медианы (*Me*), интерквартильных размахов (*Q25%*; *Q75%*), непрерывные количественные значения выражали как среднее $\pm SD$. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена клиничко-лабораторная характеристика изучаемых групп больных АГ с ИИ в зависимости от возраста.

Больные пожилого возраста, госпитализированные с ИИ, по сравнению с больными среднего возраста чаще имели ИБС (на 43,7%, $p < 0,001$), ХСН (на 47,6%, $p < 0,001$), диастолическую дисфункцию ЛЖ (на 13,7%, $p < 0,05$), а также более высокие значения глюкозы крови (10,7%, $p < 0,05$), ЛПНП (20,6%, $p < 0,01$), триглицеридов (28,7%, $p < 0,01$) и более высокий балл по NIHSS ($\Delta 25\%$, $p < 0,01$).

Патофизиология инсульта представляет собой сложный процесс, предполагающий, что окислительный стресс и воспалительная реакция являются ключевыми механизмами, участвующими в повреждении нейронов. При ишемии нейроны, астроциты, олигодендроциты вырабатывают медиаторы воспаления. Цитокины оказывают провоспалительное и прокоагулянтное действие на эндотелий, при этом экспрессия *TNF- α* после ИИ

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с артериальной гипертензией и острым ишемическим инсультом, Me (Q25%; Q75%)

Показатель	Средний возраст, n=42	Пожилой возраст, n=44
Мужчины/женщины, чел.	26/16	23/21
ИБС, абс. число (%)	14 (33,3)	26 (59,1)
ХСН, абс. число (%)	5 (11,9)	10 (22,7)
Диастолическая дисфункция ЛЖ, абс. число (%)	28 (66,7)	34 (77,3)
Абдоминальное ожирение, абс. число (%)	34 (80,9)	29 (65,9)
ИМТ, кг/м ²	33,5 (26; 35,8)	30,2 (24,8; 34,5)*
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,8; 7,1)	5,9 (5,2; 7,4) *
Триглицериды, ммоль/л	2,16 (1,71; 2,94)	2,78 (1,95; 3,57)**
ЛПНП, ммоль/л	2,81 (2,31; 3,29)	3,39 (2,94; 3,72)**
NIHSS, баллы	6 (4; 9)	8 (6; 10)**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — между изучаемыми группами больных.

в 1,42 ($p < 0,001$), ММП-9/ТИМП-1 — в 2 ($p < 0,001$). У больных пожилого возраста с АГ в острой стадии ИИ уровень ММП-9 в 4,2 раза выше ($p < 0,001$), ТИМП-1 — в 1,73 ($p < 0,001$), ММП-9/ТИМП-1 — в 2,4 ($p < 0,001$), чем у лиц контрольной группы. У пожилых больных АГ с острым ИИ установлено достоверное увеличение ММП-9 на 46,4% ($p < 0,01$), ТИМП-1 — на 21,2% ($p < 0,01$), ММП-9/ТИМП-1 — на 19,6% ($p < 0,01$) по сравнению с больными среднего возраста. Таким образом, у больных пожилого возраста с АГ и острым ИИ отмечали более выраженное нарушение баланса между процессами синтеза и деградации коллагена, чем в среднем возрасте.

Риск манифестации сосудистого осложнения АГ в виде ИИ зависит от возраста: около 75%

Таблица 2

Возраст-ассоциированное содержание маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и ишемическим инсультом, Me (Q25%, Q75%)

Показатель, пг/мл	Группы		
	контрольная, n=22	среднего возраста, n=42	пожилого возраста, n=44
IL-1 β	19,6 (14,3; 25,3)	37,5 (33,8; 42,1) ^{1)*}	49,4 (41,2; 60,9) ^{1)*, 2)*}
TNF- α	3,8 (2,7; 5)	7,9 (6,1; 10,4) ^{1)*}	12,3 (9,2; 17,5) ^{1)*, 3)*}
INF- γ	13,1 (10,9; 15,2)	22,3 (17,8; 27) ^{1)*}	30,4 (25,9; 36,7) ^{1)*, 2)*}

Примечание. Здесь и в табл. 3: ^{1)*} $p < 0,001$ — по сравнению с контрольной группой; ^{2)*} $p < 0,01$, ^{3)*} $p < 0,001$ — по сравнению с пациентами среднего возраста.

стимулирует высвобождение IL-1 β . Значительное повышение TNF- α и IL-1 β в плазме крови в раннем периоде ИИ усугубляет повреждение головного мозга [25]. В нашем исследовании изучено содержание маркеров воспаления в сыворотке крови у больных с ИИ в зависимости от возраста (табл. 2).

При анализе полученных результатов выявлено, что у больных среднего возраста с АГ в острой стадии ИИ показатели иммунного воспаления достоверно превышают значения контрольной группы: IL-1 β — в 1,91 раза ($p < 0,001$), TNF- α — в 2,07 ($p < 0,001$), INF- γ — в 1,70 ($p < 0,001$). У больных пожилого возраста с АГ в острой стадии ИИ уровень IL-1 β был в 2,52 раза выше ($p < 0,001$), TNF- α — в 3,76 ($p < 0,001$), INF- γ — в 2,32 ($p < 0,001$), чем у лиц контрольной группы. У больных АГ с острым ИИ установлено достоверное увеличение IL-1 β на 31,7% ($p < 0,01$), TNF- α — на 55,7% ($p < 0,001$), INF- γ — на 36,6% ($p < 0,01$) в пожилом возрасте по сравнению с больными среднего возраста.

Взаимодействие иммунных, глиальных клеток и компонентов матрикса приводит к стойкому воспалению, которое прогрессирует до фиброза, что подчеркивает необходимость изучения взаимовлияния нейровоспалительных и фибротических процессов, индуцированных инсультом [5].

Сывороточный уровень ММП-9 в острой стадии инсульта является возможным биомаркером для прогнозирования исходов у пациентов с ИИ [9]. В связи с этим нами изучен уровень маркеров фиброза у больных в острой стадии ИИ в зависимости от возраста. Результаты представлены в табл. 3.

Установлено, что у больных среднего возраста с АГ в острой стадии ИИ уровень маркеров фиброза в сыворотке крови достоверно превышает значения у лиц контрольной группы: ММП-9 — в 2,87 раза ($p < 0,001$), ТИМП-1 —

Возраст-ассоциированное содержание маркеров фиброза в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией в острой стадии ишемического инсульта, Me (Q25%, Q75%)

Показатель	Группы		
	контрольная, n=22	среднего возраста, n=42	пожилого возраста, n=44
ММП-9, пг/мл	39 (27; 50)	112 (86; 142) ^{1)*}	164 (124; 207) ^{1)*, 3)*}
ТИМП-1, пг/мл	172 (160; 181)	245 (203; 284) ^{1)*}	297 (246; 389) ^{1)*, 2)*}
ММП-9/ТИМП-1	0,23 (0,20; 0,25)	0,46 (0,38; 0,55) ^{1)*}	0,55 (0,47; 0,68) ^{1)*, 2)*}

всех случаев нарушения мозгового кровообращения приходится на пациентов старше 64 лет [17, 19]. Важным представляется изучение патогенетических механизмов в разных возрастных группах больных. Определено, что после эпизода ИИ поврежденные клетки выделяют различные медиаторы, которые усиливают воспаление и нарушают целостность гематоэнцефалического барьера. В течение 24 ч после ИИ активируется иммунная система, что связано с воспалительным и гуморальным эффектами, опосредованными T- и B-клетками. Эти клетки также стимулируют высвобождение различных интерлейкинов и цитокинов, которые могут модулировать воспалительный ответ [20]. В результате выраженного цитокинового ответа, активации иммунных клеток и инфильтрации очага ишемии возникают патологические профибротические эффекты, которые еще больше усугубляются сопутствующими воспалительными состояниями [5]. Это подчеркивает необходимость лучшего понимания нейровоспалительных и фиброзных процессов, а также необходимость выявления новых маркеров тех патологических механизмов, которые происходят у больных пожилого возраста с ИИ. В связи с этим, нами проанализировано содержание в сыворотке крови *IL-1 β* , *TNF- α* и *INF- γ* у больных АГ с острым ИИ и выявлено значительное увеличение показателей инфламэйджинга с возрастом.

Металлопротеиназы регулируют активность других протеиназ, факторов роста, хемокинов, а также опосредуют миграцию, дифференцировку, пролиферацию клеток, играя важную роль в протеолитической деградации компонентов межклеточного матрикса, что впоследствии приводит к гибели клеток и его разрушению. Это играет значительную роль в манифестации и ухудшении течения системной гипертензии, а также развитии сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и ИИ [6, 18]. ММП-9 локализуется и высвобождается из нейронов, астроцитов и микроглии, где ее экспрессия регулируется факторами ро-

ста, цитокинами, такими как *IL-1 β* и *TNF- α* [9]. Проведенные исследования показывают, что повышение уровня ММП-9 способствует увеличению генерации свободных радикалов и нестабильности атеросклеротической бляшки с последующим ее разрывом в сонных, коронарных артериях и развитием инфаркта миокарда и эмболии [21]. Высокая концентрация ММП-9 в плазме крови в острой фазе ИИ была предиктором неблагоприятного исхода и смертности при ИИ [13].

Тканевые ингибиторы металлопротеиназ хорошо известны своей ролью в ремоделировании внеклеточного матрикса путем контроля активности матриксных металлопротеиназ. Независимо от ингибирования ММП, ТИМП действуют как сигнальные молекулы с цитокиноподобной активностью, тем самым влияя на различные биологические процессы, включая рост клеток, апоптоз, дифференцировку, ангиогенез [22]. Эндogenous ингибитором ММП-9 является ТИМП-1. Было показано, что экспрессия ТИМП-1 в глиальных клетках регулируется микроглией. Концентрация ТИМП-1 повышается в ранние сроки после начала ИИ. Повышенный уровень ТИМП-1 может ограничивать протеолиз матрикса и тем самым играть определенную роль в ремоделировании тканей [7].

В связи с этим нами изучено содержание в сыворотке крови ММП-9, ТИМП-1 и их соотношение у больных пожилого возраста с АГ и ИИ. В нашем исследовании при сравнительном анализе полученных результатов установлено увеличение маркеров фиброза у больных АГ с острым ИИ по сравнению с пациентами без ИИ. При этом доказано, что у больных АГ с ИИ в пожилом возрасте более выраженное нарушение баланса между процессами синтеза и деградации коллагена, чем в среднем возрасте.

Заключение

Таким образом, у больных артериальной гипертензией с ишемическим инсультом установлены возраст-ассоциированные нарушения процессов инфламэйджинга в виде повышения уровня *IL-1 β*

и *TNF- α* , интерферона- γ , а также деградации внеклеточного матрикса за счет преобладания высокого уровня металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Важным представляется продолжение исследований, направленных на изучение роли цитокинов (*TNF- α* , *IL-1 β* , интерферона- γ) и плазменных маркеров деградации компонентов внеклеточного матрикса (металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1) в прогнозе развития когнитивных нарушений у больных разных возрастных групп в раннем и позднем восстановительном периодах после перенесенного ишемического инсульта.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е. и др. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России // Изв. вузов. Поволжский регион. Мед. науки. 2019. № 2. Т. 50. С. 112–132.
2. Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2020. Т. 19. № 5. С. 188–194. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2651>
3. Осипова О.А., Драпкина О.М., Гостева Е.В. и др. Возрастные особенности маркеров обмена коллагена у больных сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне метаболического синдрома // Врач. Выпуск «Геронтология и гериатрия». 2020. Т. 31. № 6. С. 39–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-07>
4. Статистика здравоохранения и информационные системы. Причины смертности. WHO regions — данные ВОЗ. URL: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (дата обращения 07.07.2021).
5. Amruta N., Rahman A.A., Pinteaux E., Bix G. Neuroinflammation and fibrosis in stroke: The good, the bad and the ugly // J. Neuroimmunol. 2020. Vol. 346. P. 577318. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577318>
6. Buraczynska K., Kurzepa J., Ksiazek A. et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Gene Polymorphism in Stroke Patients // Neuromolecular. Med. 2015. Vol. 4. P. 385–390. <https://doi.org/10.1007/s12017-015-8367-5>
7. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C. et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases // Int. J. molec. Sci. 2020. Vol. 21. № 24. P. 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
8. Cevenini E., Monti D., Franceschi C. Inflamm-aging // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2013. Vol. 16. № 1. P. 14–20. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835ada13>
9. Che B., Zhong C., Ge J. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 is associated with depression after acute ischemic stroke // Circ. J. 2019. Vol. 83. № 11. P. 2303–2311. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0376>
10. Enache D., Pariante C.M., Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue // Brain. Behav. Immunol. 2019. Vol. 81. P. 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>
11. Folsom A.R., Gottesman R.F., Appiah D. et al. Plasma d-Dimer and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study // Stroke. 2015. Vol. 47. P. 18–23. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011035>
12. Ge J., Li R., Yuan P. et al. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and risk of cognitive impairment after acute ischemic stroke // J. Cell. molec. Med. 2020. Vol. 24. № 13. P. 7470–7478. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15369>
13. Graham C.A., Chan R.W., Chan D.Y. et al. Matrix metalloproteinase 9 mRNA: An early prognostic marker for patients with acute stroke // Clin. Biochem. 2012. Vol. 45. P. 352–355. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.12.006>
14. Kim J.Y., Park J., Chang J.Y. et al. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells // Exp. Neurobiol. 2016. Vol. 25. № 5. P. 241–251. <https://doi.org/10.5607/en.2016.25.5.241>
15. Lin S.K., Chen P.Y., Chen G.C. et al. Association of a High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Hyperdense Artery Sign and Unfavorable Short-Term Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke // J. Inflamm. Res. 2021. Vol. 14. P. 313–324. <https://doi.org/10.2147/JIR.S293825>
16. Ludewig P., Sedlacik J., Gelderblom M. et al. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 inhibits MMP-9-mediated blood-brain-barrier breakdown in a mouse model for ischemic stroke // Cir. Res. 2013. Vol. 113. P. 1013–1022. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301207>
17. Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M. et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches // Int. J. molec. Sci. 2020. Vol. 21. № 18. P. 6454. <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>
18. Mashaqi S., Mansour H.M., Alameddin H. et al. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review // J. clin. Sleep. Med. 2021. Vol. 17. № 3. P. 567–591. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8928>
19. Pluta R., Januszewski S., Czuczwar S.J. Neuroinflammation in Post-Ischemic Neurodegeneration of the Brain: Friend, Foe, or Both? // Int. J. molec. Sci. 2021. Vol. 22. № 9. P. 4405. <https://doi.org/10.3390/ijms22094405>
20. Qin X., Akter F., Qin L. et al. Adaptive Immunity Regulation and Cerebral Ischemia // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. P. 689. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00689>
21. Ramos-Fernandez M., Bellolio M.F., Stead L.G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2011. Vol. 20. P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008>
22. Ries C. Cytokine functions of TIMP-1 // Cell. molec. Life Sci. 2014. Vol. 71. P. 659–672. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1457-3>
23. Spronk E., Sykes G., Falcione S. et al. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation // Front. Neurol. 2021. Vol. 12. P. 661955. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.661955>
24. Straka K., Tran M.L., Millwood S. et al. Aging as a Context for the Role of Inflammation in Depressive Symptoms // Front. Psychiat. 2021. Vol. 11. P. 605347. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.605347>
25. Wang O., Tang X.N., Yenari M.A. The inflammatory response in stroke // J. Neuroimmunol. 2007. Vol. 184. № 1–2. P. 53–68. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.014>
26. Yu X.-H., Jiang N., Zheng X.-L. et al. Interleukin-17A in lipid metabolism and atherosclerosis // Clin. Chim. Acta. 2014. Vol. 431. P. 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.012>
27. Zhong C., Wang G., Xu T. et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-1 and clinical outcomes after acute ischemic stroke // Neurology. 2019. Vol. 93. № 18. P. 819. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008389>

Поступила в редакцию 17.07.2021

После доработки 27.10.2021

Принята к публикации 01.11.2021

О.А. Осипова¹, Е.В. Гостева², О.Н. Белусова¹, Н.И. Жернакова¹,
Н.И. Клешников^{1,3}, Н.И. Голovina¹

**AGE-ASSOCIATED FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF FIBROSIS AND INFLAMMATION
IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC STROKE**

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015, e-mail: osipova@bsu.edu.ru;

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036; ³ Voronezh City
Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 8, 90 Rostovskaya str., Voronezh 394090

The article deals with the development of fibrosis and immune inflammation in patients with arterial hypertension and acute ischemic stroke in old age. The aim of the study was to study age-associated features of the concentration of fibrosis markers (metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, their ratio MMP-9/TIMP-1), immune inflammation (*TNF-α*, *IL-1β*, *INF-γ*) in patients with arterial hypertension and ischemic stroke (AI). The study included 86 patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd degree, of which 42 were middle-aged (53±5 years) and 44 elderly (66±5 years). The control group consisted of 22 elderly patients with AH without a history of AI. The criteria for inclusion in the study are patients with hypertension who were admitted to the hospital in the acute period of the first cerebral stroke. It was found that in elderly patients with hypertension with AI, the indicators of inflammation and fibrosis markers were significantly higher than in middle-aged people. The level of *IL-1β* was 31,7% higher ($p<0,01$), *TNF-α* by 55,7% ($p<0,001$), *INF-γ* by 36,6% ($p<0,01$), the level of MMP-9 was 46,4% higher ($p<0,01$), TIMP-1 by 21,2% ($p<0,01$), MMP-9/TIMP-1 by 19,6% ($p<0,01$) in the elderly compared to middle-aged patients with hypertension and acute AI. Thus, it was found that patients with arterial hypertension and ischemic stroke have violations of the processes of inflammation, synthesis and degradation of the extracellular matrix, especially pronounced in old age.

Key words: elderly age, ischemic stroke, immune inflammation, extracellular matrix fibrosis